

Bari 24-26 MAGGIO 2018

Centro Congressi Hotel Villa Romanazzi Carducci Via Giuseppe Caprucci, 326

XVI CONGRESSO NAZIONALE



Confederazione
Associazioni
Regionali di Distretto

*Società Scientifica delle attività
Sociosanitarie Territoriali*



PDTA e Cure Personalizzate

Strategia distrettuale per la lotta alle disuguaglianze

Immunogenicità e sicurezza del vaccino multicomponente antimeningococco B (4CMenB)

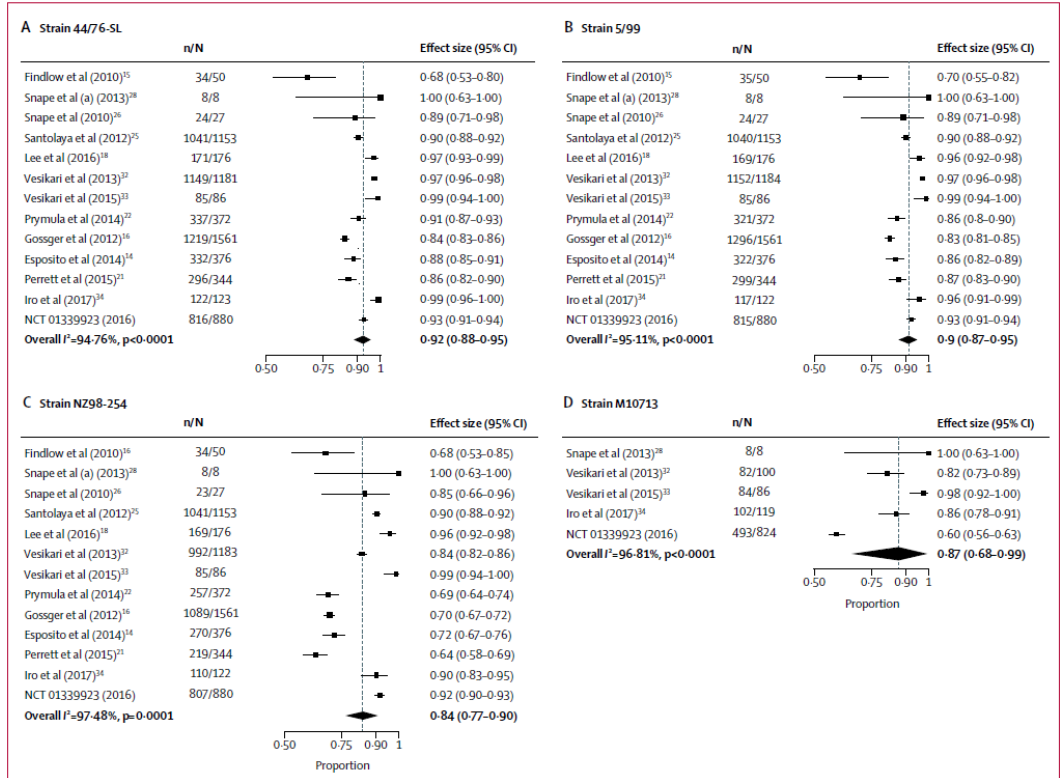
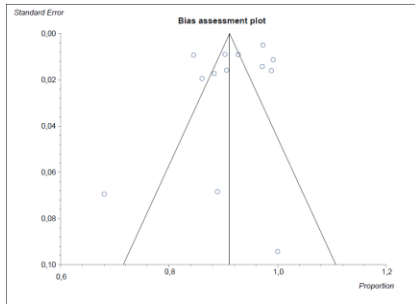
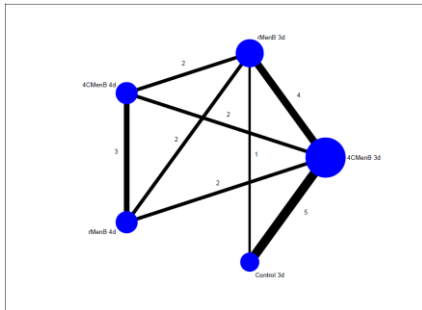
Prof. Lamberto Manzoli

**Università di Ferrara
ASR-Abruzzo**

Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis

Maria Elena Flacco*, Lamberto Manzoli*, Annalisa Rosso, Carolina Marzuillo, Mauro Bergamini, Armando Stefanati, Rosario Cultrera, Paolo Villari, Walter Ricciardi, John P A Ioannidis, Despina G Contopoulos-Ioannidis

Lancet Infect Dis 2018
18: 461-72



Introduzione

- **Il Meningococco di tipo B è la principale causa in Europa di meningiti batteriche e sepsi dell'infanzia, con circa 80 casi gravi in Italia ogni anno**
- **Nel 2013, l'EMA ha autorizzato l'immissione in commercio di un vaccino multicomponente (4CMenB) che è ora disponibile in più di 35 nazioni**
- **Le evidenze scientifiche disponibili sulla immunogenicità e la sicurezza del 4CMenB erano molto eterogenee, e vi erano incertezze sul numero minimo di dosi in grado di indurre un'efficace risposta immune, sia nel breve che nel lungo termine**
- **Per fornire una stima complessiva dell'immunogenicità e della sicurezza del 4CMenB in bambini ed adolescenti, è stata svolta una meta-analisi di RCT seguendo tre diversi approcci metodologici (proportion, head-to-head, network meta-analysis) - No dati di efficacia, tutti trial sponsorizzati**

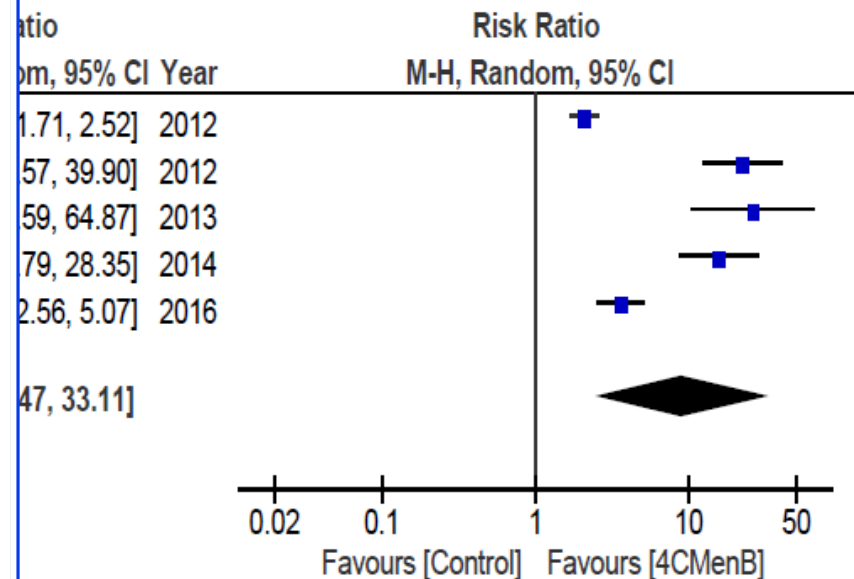
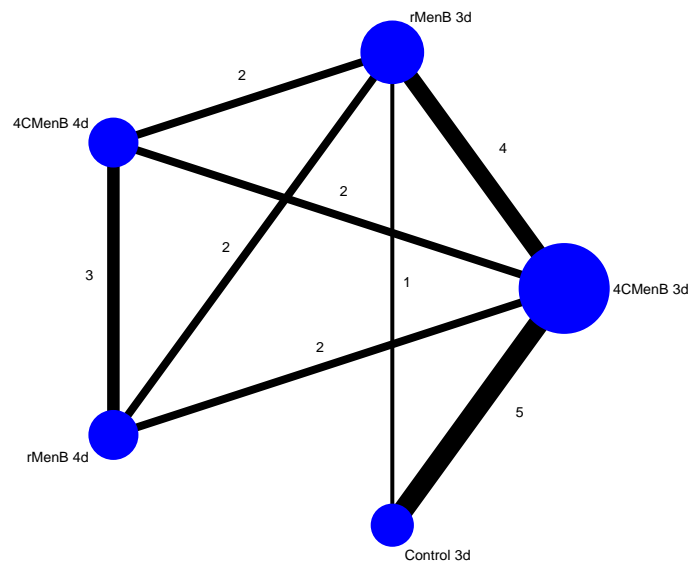
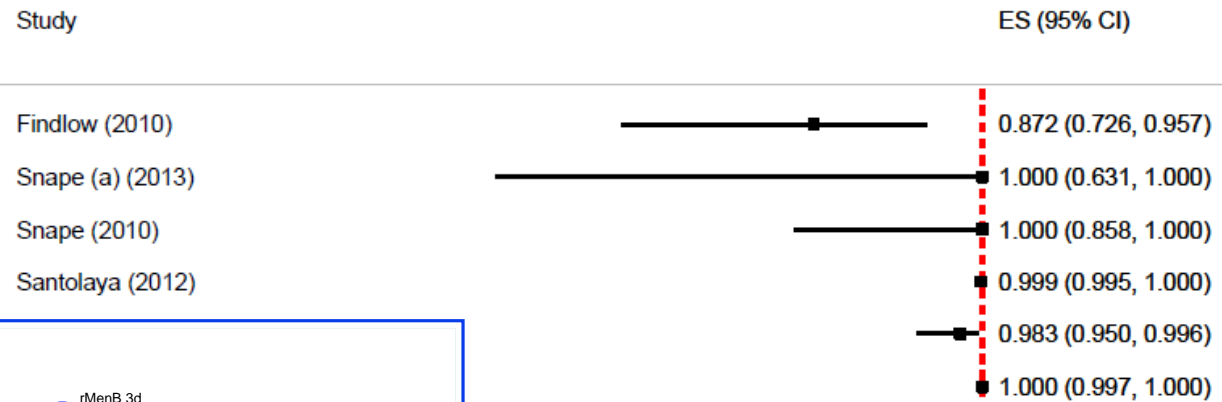
Metodi

- Ricerca in MedLine, Scopus, Embase, ClinicalTrials.gov, fino al 6/2017
- Immunogenicità: % vaccinati con sieroconversione (aumento ≥ 4 volte del titolo anticorpale) contro ciascuno dei 4 ceppi “indice”: 44-76/SL; 5/99; NZ98/254; M10713
- Molteplici valutazioni:
 - 30 giorni post-dose 3 (bambini) o post-dose 2 (adolescenti) - schedula vaccinale di base
 - Pre-dose 4 (bambini) o pre-dose 3 (adolescenti) - dose booster
 - 30 giorni post-booster
 - ≥ 6 mesi post-schedula di base (persistenza)
 - ≥ 6 mesi post-booster (persistenza a lungo termine)
- Sicurezza: (a) dolore nel sito di iniezione, (b) febbre, (c) reazioni locali, (d) reazioni sistemiche, (e) qualunque evento avverso serio potenzialmente correlato al vaccino (estratta la % più alta dopo qualunque dose)

Principali risultati

□ 23 studi inclusi:

□ Ampia variabilità controlli, time-point avversi riportati, età, 4 ceppi = n=



Risultati: Immunogenicità

- 30 giorni post-ciclo di base: risposta anticorpale buona per $\geq 91\%$ dei partecipanti per tutti i ceppi batterici
- Pre-booster (6m dopo ciclo di base): Ok adolescenti, nei bambini Ok due ceppi, altri due copertura $< 50\%$ (M10713 e NZ98/254)
- 1 mese post-booster: copertura torna $\geq 93\%$ per tutti i ceppi batterici
- 6 mesi post-booster: immunogenicità rimane alta o accettabile ($\geq 62\%$) per 3 ceppi, torna bassa per ceppo NZ98/254

Per-protocol analysis

	Datasets	Participants	Proportion of individuals who achieved seroconversion
30 days after primary immunisation course			
4CMenB (two or three doses*)			
44/76-SL strain	13	5760	100% (99.6-100)
5/99 strain	13	5712	100% (99.6-100)
NZ98/254 strain	13	5795	92% (84.5-97.2)
M10713 strain†	5	974	91% (77.3-99.1)
Control (two or three doses*‡)			
44/76-SL strain	6	809	14% (3.9-27.9)
5/99 strain	6	780	11% (3.6-21.3)
NZ98/254 strain	6	818	9% (1.3-20.4)
Immediately before booster dose, after primary immunisation course			
4CMenB (three doses [children only])			
44/76-SL strain	7	1397	66% (53.4-77.6)
5/99 strain	7	1400	99% (97.1-99.9)
NZ98/254 strain	7	1704	23% (12.6-35.5)
M10713 strain†	4	474	47% (28.9-64.6)
30 days after primary immunisation course plus booster dose			
4CMenB (four doses [children only])			
44/76-SL strain	7	1354	100% (99.6-100)
5/99 strain	7	1385	100% (100-100)
NZ98/254 strain	7	1659	95% (90.1-98.3)
M10713 strain†	4	516	93% (85.1-98.5)
Persistence of immunogenicity (6 months or more§) after primary immunisation course			
4CMenB (two or three doses*¶)			
44/76-SL strain	9	1659	70% (58.7-79.1)
5/99 strain	9	1662	99% (97.0-100)
NZ98/254 strain	9	1966	33% (16.4-51.1)
M10713 strain†	4	474	47% (28.9-64.6)
Persistence of immunogenicity (more than 6 months¶¶) after booster dose			
4CMenB (four doses§)			
44/76-SL strain	4	509	62% (25.3-92.5)
5/99 strain	4	509	95% (89.3-99.3)
NZ98/254 strain	4	509	35% (14.8-57.6)
M10713 strain†	4	509	75% (40.8-97.8)

Risultati - Immunogenicità

□ Per i bambini 2, 3 o 4 dosi?

- Nei 9 RCT che hanno misurato l'immunogenicità dopo sole 2 dosi, copertura $\geq 93\%$ a 30 giorni per tutti i ceppi batterici
- Nei grandi studi osservazionali in UK e Canada, con 2 dosi incidenza di meningiti diminuita dell'83% e 78%
- Nello studio canadese, su circa 43.000 bambini, sono stati osservati solo due eventi avversi gravi potenzialmente correlati al vaccino, anche se 97% ha avuto dolore locale e 44% febbre

Principali risultati - Sicurezza

- **Frequenti eventi avversi lievi/moderati (dolore nel sito di inoculo: 74%; febbre 24%)**

- **Incidenza di eventi avversi seri potenzialmente vaccino-correlati (insorti entro 7-10 giorni post-immunizzazione)**

	% (95% CI)	N
<i>Per-Protocol analysis</i>		
- Injection-site pain	74 (62-84)	7573
- Fever	24 (12-39)	7081
- Any Local AE *	86 (81-90)	1264
- Any Systemic AE **	92 (83-98)	1264

	N. of datasets	n/N*	Raw rates of SAEs per 1000 individuals (95% CI)
4CMenB vaccine	13	39/7209	5.4 (3.8–7.4)
Control vaccines**	8	2/1640	1.2 (0.1–4.4)

Conclusioni

- **Le evidenze scientifiche disponibili suggeriscono che:**
- **4CMenB ha un accettabile profilo di sicurezza nel breve termine**
- **Il ciclo di vaccinazione primario, come anche due sole dosi nei bambini, sono sufficienti per raggiungere una copertura soddisfacente nei primi mesi post-vaccinazione**
- **Negli adolescenti l'immunogenicità persiste, anche se vi sono pochi studi**
- **Nei bambini occorre una dose booster per garantire la copertura contro due ceppi batterici**
- **Anche dopo la dose booster, la risposta contro un ceppo (NZ98/254) ritorna bassa entro alcuni mesi, è da chiarire il significato clinico**
- **Sono in corso diversi studi osservazionali di grandi dimensioni, attesi risultati importanti a breve**

Le polemiche

The Lancet Infectious Diseases
Manuscript Draft

Manuscript Number: THELANCETID-D-18-00228

Title: 4CMenB safety and persistence of protection are unsatisfactory.
The choice should be voluntary and completely informed

Article Type: Comment (Reflection & Reaction)

Manuscript Region of Origin: ITALY

- **La sicurezza e la persistenza della protezione del 4CMenB sono insoddisfacenti ...**
- **Le conclusioni degli autori sono troppo ottimistiche ...**
- **Il Ministero dovrebbe fornire informazioni più bilanciate, e la scelta dovrebbe essere volontaria e completamente informata ...**

18TLID0497
Author reply to letter 228
pii: S1473-3099(18)30282-2

Extensive cost-utility analyses are needed more than easy computations

We thank Alberto Donzelli and Piergiorgio Duca for their correspondence that contributes to a valuable scientific debate on the instruments and policies to control meningococcal B disease.¹ Briefly, three concerns are raised: (1) the studies included in our meta-analysis² are biased or at high risk of bias; (2) the cost-benefit profile of 4CMenB is questionable; thus (3) the information provided by the Italian Ministry of Health should change.

On the first point, we partially agree: the fact that all trials were sponsored by the manufacturer is undoubtedly a limitation.³ We reported this issue three times in our discussion, where we also affirmed that “additional studies, preferably non-industry sponsored, are needed to support the long-term safety and efficacy of 4CMenB”.² However, it’s possible that only the manufacturing company has the resources to test an unlicensed vaccine on infants or children, which is why most interventional head-to-head randomised controlled trials are industry sponsored.⁴ Also, the direction of bias caused by quality issues in vaccine trials is still uncertain and far from being simply described by an OR=0.93 or a 13% effect exaggeration,³⁵ and an in-depth analysis of the potential correlation with vaccination of all serious adverse events is, rather than a sign of bias, a universally adopted procedure to substantially enhance the validity of results.

Concerning the second point, our meta-analysis was not intended, neither could it be—given the complexity—a cost-utility analysis, which we certainly welcome, but which must be properly done and cannot consist of some simple computations and inferences on sparse numbers

of adverse events (Kawasaki disease and juvenile arthritis) assumed to be singularly significantly higher among vaccinees, although they were not. If our conclusions are to be overoptimistic, author’s computations are certainly overly pessimistic.

Finally, we cannot comment on the information provided by the Italian Ministry of Health, as Donzelli and Duca are making a generic claim. Although we do agree that clear information should always be provided to citizens, 4CMenB vaccine is not one of the vaccines that have been made compulsory for all residents younger than 16 years, and the Ministry of Health is correctly waiting until further evidence is available from both randomised controlled trials and large observational studies.

We declare no competing interests.

***Lamberto Manzoli,
Maria Elena Flacco**
lmanzoli@post.harvard.edu

Department of Medical Sciences, University of Ferrara, Ferrara 44121, Italy (LM); Regional Healthcare Agency of the Abruzzo Region, Pescara, Italy (LM); Local Health Authority of South Tyrol, Bolzano, Italy (MEF)

- 1 Donzelli A, Duca P. 4CMenB safety and persistence of protection are unsatisfactory. *Lancet Infect Dis* 2018; **XX**: XX-XX.
- 2 Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, et al. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018; **18**: 461-72.
- 3 Manzoli L, Flacco ME, D’Addario M, et al. Non-publication and delayed publication of randomized trials on vaccines: survey. *BMJ* 2014; **348**: g3058.
- 4 Flacco ME, Manzoli L, Boccia S, et al. Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. *J Clin Epidemiol* 2015; **68**: 811-20.
- 5 Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr Infect Dis J* 2007; **26**: 97-106.